

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO, ÍNDICE  
PLAQUETA-LINFOCITO, VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO  
COMO PREDICTORES TEMPRANOS DE SEVERIDAD EN LA  
PANCREATITIS AGUDA: ESTUDIO PROSPECTIVO**

**Por**

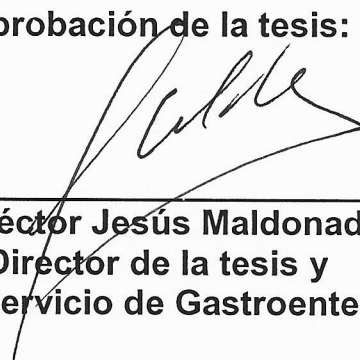
**DR. ALEXANDRO ATILANO DÍAZ**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
SUBESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA Y ENDOSCOPIA  
DIGESTIVA**

**Febrero, 2021**

**UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO, ÍNDICE PLAQUETA-LINFOCITO,  
VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO PREDICTORES TEMPRANOS DE  
SEVERIDAD EN LA PANCREATITIS AGUDA: ESTUDIO PROSPECTIVO**

**Aprobación de la tesis:**



---

**Dr. med. Héctor Jesús Maldonado Garza**  
**Director de la tesis y**  
**Jefe del Servicio de Gastroenterología**



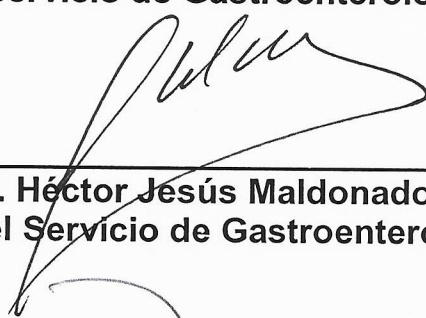
---

**Dr. Aldo Azael Garza Galindo**  
**Codirector de tesis y**  
**Coordinador de Enseñanza**  
**del Servicio de Gastroenterología**



---

**Dr. Carlos Alejandro Cortez Hernández**  
**Coordinador de Investigación**  
**del Servicio de Gastroenterología**



---

**Dr. med. Héctor Jesús Maldonado Garza**  
**Jefe del Servicio de Gastroenterología**



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

## DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Mara por su paciencia, comprensión y bondad que me inspiró a ser mejor, gracias por estar siempre a mi lado.

Con todo mi cariño y mi amor para mis padres María de los Ángeles y Rogelio, quienes son las personas que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento.

A Verenice por todo su cariño y apoyo en los momentos más importantes de mi vida.

A mis abuelas Amparo y Elvira (QEPD) por ser mis mayores ejemplos de sacrificio, entrega y fortaleza.

A mis maestros que, en este andar por la vida, influyeron con sus lecciones y experiencias en formarme como una persona de bien y preparada para los retos de la vida.

A Dios quien me ha permitido llegar hasta este momento.

# TABLA DE CONTENIDO

## CAPITULO I:

RESUMEN.....	- 10 -
--------------	--------

## CAPITULO II:

INTRODUCCION.....	- 4 -
-------------------	-------

## CAPITULO III:

HIPOTESIS.....	- 8 -
----------------	-------

Hipótesis alterna .....	- 9 -
-------------------------	-------

Hipótesis nula .....	- 9 -
----------------------	-------

## CAPITULO IV:

OBJETIVOS .....	- 10 -
-----------------	--------



## **CAPITULO V:**

**MATERIAL Y METODOS: ..... - 11 -**

## **CAPITULO VI**

**RESULTADOS..... - 17 -**

## **CAPITULO VII:**

**DISCUSION..... - 28 -**

## **CAPITULO VIII:**

**CONCLUSIONES..... - 32 -**

## **CAPITULO IX**

**ANEXOS..... - 33 -**

## **CAPITULO X:**

**BIBLIOGRAFIA..... - 34 -**

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Comparación de las características de pacientes con pancreatitis aguda con y sin falla orgánica persistente (FOP).....	19 -
Tabla 2 Distribución por órganos/sistemas de la falla orgánica persistente en los pacientes con PA.....	20 -
Tabla 3 Comparación de las características de pacientes con pancreatitis aguda sobrevivientes vs no-sobrevivientes.....	21 -
Tabla 4 Comparación del volumen plaquetario medio (VPM) en pacientes con PA sin y con FOP medida al ingreso, 24 y 48 horas desde la admisión.....	22 -
Tabla 5 Precisión del volumen plaquetario medio al ingreso en predecir la FOP.....	22 -
Tabla 6 Comparación del índice neutrófilo-linfocito en pacientes con PA sin y con FOP medida al ingreso, 24 y 48 horas desde la admisión .....	23 -
Tabla 7 Precisión del índice neutrófilo-linfocito al en predecir la FO persistente en las primeras 24 horas.....	23 -
Tabla 8 Comparación del índice plaqueta-linfocito en pacientes con PA sin y con FOP medida al ingreso .....	23 -
Tabla 9 Precisión del índice plaqueta-linfocito al en predecir la FO persistente al ingreso ....	23 -
Tabla 10 Comparación del volumen plaquetario medio al ingreso en pacientes sobrevivientes vs no sobrevivientes .....	24 -
Tabla 11 Precisión del volumen plaquetario medio al ingreso en predecir mortalidad .....	24 -
Tabla 12 Comparación del índice neutrófilo-linfocito al ingreso en pacientes sobrevivientes vs no sobrevivientes .....	25 -

Tabla 13 Precisión del índice neutrófilo-linfocito al ingreso en predecir mortalidad.....	- 25 -
Tabla 14 Comparación del índice plaqueta-linfocito al ingreso en pacientes sobrevivientes vs no sobrevivientes .....	- 25 -
Tabla 15 Factores pronósticos para predecir la FOP en pacientes con PA .....	- 27 -
Tabla 16 Factores pronósticos para predecir la mortalidad en pacientes con PA.....	- 27 -

## INDICE DE FIGURAS

Ilustración 1 Distribución de los pacientes evaluados .....	- 18 -
Ilustración 2 Comparación de Curvas ROC de diferentes parámetros en predecir la FOP .....	- 24 -
Ilustración 3 Comparación de Curvas ROC de diferentes parámetros en predecir la mortalidad ..	- 26 -

## LISTA DE ABREVIATURAS

**PA:** Pancreatitis Aguda

**PAS:** Pancreatitis Aguda Severa

**RIS:** Respuesta inflamatoria sistémica

**VPM:** Volumen plaquetario medio

**INL:** Índice Neutrófilo Linfocito

**IPL:** Índice Plaqueta Linfocito

**ROC:** Receiver operating characteristic

**FOP:** Falla orgánica persistente

**SIRS:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

**PAL:** Pancreatitis aguda leve

**PAMS:** Pancreatitis aguda moderada-severa

**TC:** Tomografía computarizada

**NS:** No significativo

## **CAPITULO I:**

### **RESUMEN**

La pancreatitis aguda es una de las patologías digestivas que más frecuentemente requieren manejo hospitalario, aproximadamente más de 250,000 hospitalizaciones anuales solo en EUA, además tiene un impacto económico sobre el sistema de salud de arriba de \$2.5 billones de dólares al año. Dicha patología año con año se ve en aumento en las estadísticas de las aseguradoras.

Aunque la mayoría de los casos de pancreatitis aguda (PA) son leves y se autolimitan, los casos severos pueden acompañarse de complicaciones tales como la necrosis pancreática o la falla orgánica en aproximadamente el 25% de los pacientes.

En las pancreatitis agudas severas (PAS), las tasas de mortalidad se han reportado en hasta el 50%. La severidad de la pancreatitis aguda se relaciona a la falla orgánica secundaria a la respuesta inflamatoria sistémica (RIS) del



paciente, por lo que se considera que el pobre pronóstico de estos pacientes es el resultado de una desregulación de la RIS secundaria a la cascada de citocinas.

La mitad de los pacientes con PAS no muestran signos clínicos de falla orgánica durante las primeras horas o incluso días de hospitalización. Es importante identificar los mecanismos que inducen el cambio de una PA leve a una severa y el punto en el que dicho cambio sucede.

En el presente estudio se realizó una evaluación prospectiva de los casos de Pancreatitis Aguda que llegaban al departamento de urgencias con menos de 48 horas evolución y se observó el comportamiento de tres indicadores obtenidos de la biometría hemática, los cuales son el volumen plaquetario medio (VPM), el índice neutrófilo-linfocito (INL) y el índice linfocito-plaqueta (ILP), todos ellos han sido evaluados y validados en otros estudios donde se han relacionado como indicadores del grado de respuesta inflamatoria sistémica y la tormenta de citocinas.

Se evaluaron las diferencias en la comparación de dichos marcadores entre aquellos que desarrollaban falla orgánica persistente o muerte, contra aquellos

que no, a fin de identificar su valor estadístico predictivo mediante curvas de ROC y análisis uni/multivariado.

Se reclutaron un total de 203 pacientes, de los cuales 78% correspondían a pancreatitis aguda leve, 12.5% a pancreatitis aguda moderada-severa y 9.5% a pancreatitis aguda severa, de acuerdo con lo establecido en la clasificación de Atlanta revisada del 2012. La mortalidad reportada fue del 1.9% en todos los participantes del estudio.

En nuestro estudio encontramos que el INL tuvo el valor predictivo negativo más alto para predecir falla orgánica persistente. Todos los indicadores estudiados (VPM, INL e IPL) demostraron ser buenos predictores de falla orgánica persistente en la pancreatitis aguda en el análisis multivariado. Solo el INL demostró ser predictor de mortalidad en el análisis multivariado, probablemente debido a la baja ocurrencia de ese evento

El mejor entendimiento de los mecanismos en la patogénesis de la pancreatitis aguda nos ayudara al descubrimiento de indicadores bioquímicos y clínicos confiables que nos permitan identificar de manera oportuna a aquellos pacientes que tendrán una evolución tórpida, a fin de intervenir de manera más

eficaz en la corta ventana terapéutica que tenemos a fin de impactar positivamente en el desenlace.

## **CAPITULO II:**

### **INTRODUCCION**

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio en el que la lesión pancreática local conduce a una inflamación sistémica a través de la activación de cascadas de citocinas(1). El espectro clínico de la PA varía ampliamente, desde ser asintomática, al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), falla orgánica persistente (FOP) y muerte(2).

Es una patología frecuente con una incidencia anual de 13 a 45 casos por cada 100,000 personas en los Estados Unidos, y que va en aumento(3).

Se define como una afección inflamatoria del páncreas que generalmente se presenta con dolor abdominal agudo y evidencia serológica de niveles de enzimas pancreáticas alteradas. La gravedad de la enfermedad puede ir desde una enfermedad leve y autolimitada hasta una pancreatitis aguda severa con

disfunción multiorgánica asociada(1). En general, la mortalidad es de aproximadamente el 5%, que aumenta a un 17-34% en la pancreatitis aguda severa(3,4).

Además, la fisiopatología subyacente detrás de la progresión de la lesión pancreática local a SRIS no se entiende en su totalidad. Debido a las diversas formas de presentación de la PA y su fisiopatología no totalmente elucidada, se han diseñado múltiples sistemas de puntuación de severidad para ayudar a los clínicos a evaluar a los pacientes con PA y predecir su pronóstico(5).

La puntuación de Ranson, la Evaluación fisiológica aguda y la Evaluación de salud crónica II (APACHE II), la puntuación del índice de gravedad en la pancreatitis aguda (BISAP) y los criterios de Glasgow-Imrie están actualmente en uso(5). Sin embargo, estos sistemas requieren de 48 horas para calcularse, lleva tiempo calcularlos y son difíciles de aplicar a pacientes fuera de los entornos de cuidados intensivos porque requieren la captura de muchas variables(6). Además, no son adecuados para la evaluación de los pacientes en el momento del ingreso o poco después.

Recientemente, muchos grupos de investigación han estudiado el valor de los componentes hematológicos, como el índice de neutrófilos a linfocitos (INL) y el

índice plaquetas a linfocitos (IPL), el volumen medio plaquetario (VPM) para predecir la severidad de la enfermedad y los desenlaces clínicos en enfermedades diversas, incluyendo procesos inflamatorios, enfermedad cardiovascular y neoplasias(7–9).

El INL y el IPL son medidas simples de inflamación sistémica, calculadas sobre la base de parámetros que generalmente se suministran con un informe de una biometría hemática completa. Se ha demostrado que un INL elevado se asocia con resultados desfavorables en el accidente cerebrovascular agudo, el síndrome coronario agudo y el cáncer colorrectal(3)(4)(10).

El volumen medio de plaquetas (VPM) es una medida calculada sobre el tamaño promedio de las plaquetas el cual se obtiene fácilmente utilizando el equipo automático de hemogramas sin costo adicional y que es un valor que, con frecuencia, los médicos lo pasan por alto. Como indicador de la actividad trombocítica, el VPM se ha investigado en varios estados clínicos proinflamatorios y protrombóticos(1).

El aumento de VPM se ha asociado con el riesgo de trombosis y se ha observado en pacientes con infarto agudo de miocardio, isquemia cerebral aguda y ataque isquémico transitorio.



Kook et al. en un estudio prospectivo investigó el valor de INL y IPL como marcadores predictivos de la severidad de la PA. Encontraron que la INL y la IPL tenían adecuada correlación con otros sistemas de puntuación en pacientes con PA biliar. Además, el INL y la IPL mostraron una capacidad predictiva significativa para el desarrollo de FOP en pacientes con PA biliar, mientras que el valor elevado del INL y la IPL no se relacionaron con la PA severa en la PA alcohólica(3).

Algunos estudios han investigado la relación entre la INL y el desenlace clínico en pacientes con PA.



## **CAPITULO III:**

### **HIPOTESIS**

Ya habiendo descrito en la sección anterior la frecuencia e importancia en la práctica de la gastroenterología de la pancreatitis aguda, además de la incertidumbre generada ante el hecho de que la mitad de los pacientes con PAS no muestran signos clínicos de falla orgánica durante las primeras horas o incluso días de hospitalización. No se ha logrado determinar un predictor sencillo y confiable de utilizar para predecir el desarrollo de falla orgánica persistente y sus complicaciones dentro de las primeras 48 horas desde la admisión, ante esto surge la siguiente pregunta de interés clínico: ¿Existen predictores sencillos y confiables que permitan predecir la evolución clínica complicada de la PA?

### **Hipótesis alterna**

“El INL, IPL y VPM medidas al ingreso son factores predictivos precisos de mortalidad, gravedad o insuficiencia orgánica persistente en pacientes con pancreatitis aguda.”

### **Hipótesis nula**

“El INL, IPL y VPM medidas al ingreso no son factores predictivos precisos de mortalidad, gravedad o insuficiencia orgánica persistente en pacientes con pancreatitis aguda”

## **CAPITULO IV:**

### **OBJETIVOS**

#### **Objetivo General.**

Determinar la utilidad del índice neutrófilo-linfocito, índice plaqueta-linfocito, y el volumen plaquetario medio como predictores tempranos de pancreatitis aguda severa.

#### **Objetivos Específicos.**

El objetivo primario de este estudio es evaluar la utilidad de la INL, IPL y VPM de forma independiente o en combinación medidas en el ingreso, al día 2, 3 y 7 como factores predictivos de mortalidad y severidad o insuficiencia orgánica persistente en pacientes con pancreatitis aguda.

## **CAPITULO V:**

### **MATERIAL Y METODOS:**

El presente fue un estudio observacional, prospectivo, comparativo en pacientes hospitalizados con diagnóstico de pancreatitis aguda en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Los pacientes con PA fueron inscritos prospectivamente de manera consecutiva en nuestro hospital hasta que se completó la muestra calculada. Los criterios de inclusión fueron: pacientes que visitaron nuestro hospital para una visita primaria con diagnóstico de pancreatitis aguda, que sean mayores de 18 años.

Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: (1) diagnóstico de tumor pancreático; (2) edad menor de 18 años; (3) ingresó más de 48 h después del inicio de la enfermedad y (4) pancreatitis crónica preexistente o historia previa de PA.

La PA fue diagnosticada si el paciente presento al menos dos de los tres hallazgos siguientes: (1) dolor abdominal característico de la PA (es decir, inicio agudo de dolor epigástrico persistente y severo que a menudo se irradie hacia la espalda); (2) niveles elevados de amilasa y / o lipasa en suero superiores a tres veces el límite normal superior; y (3) hallazgos característicos en estudios de imagen, que incluyen ecografía abdominal o tomografía computarizada (TC), compatibles con PA.

Se considero PA por triglicéridos cuando los niveles de triglicéridos en suero fueron superiores a 11.3 mmol/L en paralelo con las manifestaciones clínicas.

La PA biliar se diagnosticó cuando se observó un cálculo en la ecografía abdominal o el TC. El alcohol se consideró una causa de PA en pacientes que tuvieron un historial de consumo de alcohol dentro de las 48 h previas al inicio de los síntomas y en quienes se descartaron otras causas posibles.

La etiología se consideró idiopática cuando los factores causales no fueron identificados a partir de una historia clínica y de medicamentos detallada.

Se usaron los criterios de Atlanta revisados del 2012 para evaluar la severidad de la enfermedad en PA.

La falla orgánica se diagnosticó con una puntuación  $\geq 2$  en uno o más de los tres sistemas orgánicos descritos en la puntuación de Marshall modificada: insuficiencia respiratoria si la proporción de  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$  fue  $<300$  mmHg; insuficiencia renal si la creatinina sérica fue  $\geq 1.9$  mg / dL; o con falla cardiovascular si la presión arterial sistólica es  $<90$  mmHg a pesar de la reanimación con líquidos.

La FOP se definió como falla orgánica que dura más de 48 h. Esa definición está de acuerdo con la clasificación revisada de Atlanta.

Los pacientes se clasificaron en los siguientes tres grupos según la clasificación de Atlanta revisada de 2012 más reciente: PA leve (PAL): pacientes sin FO y sin complicaciones locales; PA moderadamente-severa (PAMS): pacientes con FO por menos de 48 h o presencia de complicaciones locales; y PA severa (PAS): pacientes con FO durante más de 48 h.



Dado que el objetivo principal de este estudio fue distinguir PAS en la etapa temprana de la enfermedad, PAMS y PAL se fusionarán con el grupo que no es PAS, mientras que PA con FOP se considerara el grupo de PAS.

Datos clínicos, incluidos el sexo, la edad, la temperatura corporal, el pulso, la presión arterial, la frecuencia respiratoria, el recuento plaquetario, los resultados de los exámenes bioquímicos, los indicadores de la biometría hemática, la creatinina, el nitrógeno ureico y los electrolitos de los pacientes, fueron recabados en los días 1, 2, 3 y 7 después de la admisión. Dichos datos fueron capturados en una base de datos a la que solo tuvieron acceso los investigadores de este estudio.

INL y IPL se definieron como el cociente entre el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos y el del recuento absoluto de plaquetas respecto del recuento absoluto de linfocitos, respectivamente.

## **Análisis Estadístico**

Todos los análisis se realizaron mediante el programa SPSS (Statistical Package for Social Studies) versión 22. Los datos asimétricos se expresaron como mediana; min - max y los datos que mostraron distribución normal se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar. Se utilizaron pruebas paramétricas para evaluar las diferencias entre los grupos de estudio. Las medias se compararon mediante análisis de varianza. Un valor de p inferior a 0,05 será considerado como estadísticamente significativo.

Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó una fórmula de prueba diagnóstica. Con el objetivo de evaluar los parámetros e índices de volumen plaquetario medio (VPM), índice neutrófilos/linfocitos (INL), Índice plaquetas/linfocitos (IPL) como predictores para la evolución de severidad de pancreatitis aguda. Esperando un  $91.8 \pm 8$  (83.8-99.8%) de sensibilidad/especificidad para predecir severidad. Con una confianza del 95%, significancia bilateral del 0.05 y una potencia de 97.5% se requieren al menos 181 sujetos de estudio

## **Recursos**

Se realizo un proyecto autofinanciado. Los recursos humanos y materiales para la realización de este estudio fueron aportados por el investigador principal.

## **Aspectos Éticos y de Bioseguridad**

El estudio se realizó recabando únicamente datos clínicos y bioquímicos de los pacientes, sin intervenir en ninguna circunstancia con el abordaje diagnóstico o terapéutico de ellos, además no se pusieron en peligro los datos de confidencialidad.

## **Comité de ética**

El proyecto fue sometido para aprobación por el comité de ética de esta institución. Se registro con la clave: GA19-00005.

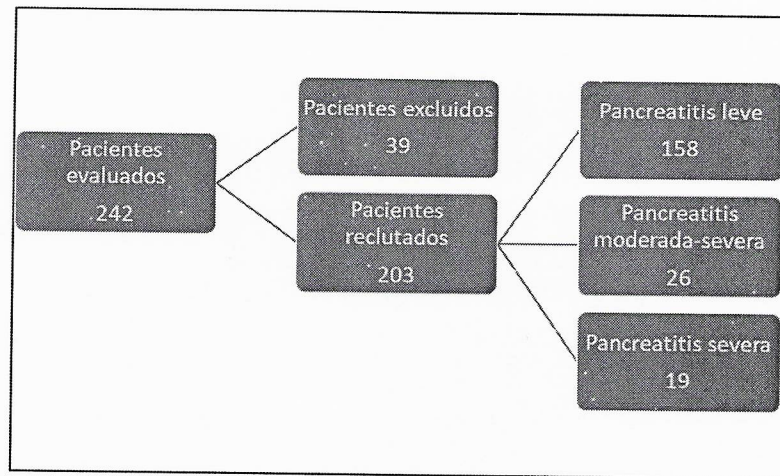
## **CAPITULO VI**

### **RESULTADOS**

Se evaluaron un total de 242 pacientes de los cuales se excluyeron 39 pacientes, en la siguiente proporción 20 por episodios previos de pancreatitis, 9 por que la información recabada era incompleta para motivos de este estudio, 9 por ser gestantes y 1 por el diagnostico de tumoración pancreática.

Finalmente, sí integraron en el estudio un total de 203 pacientes, de los cuales 158 fueron casos leves, 26 fueron casos moderados y 19 fueron casos severos. la mortalidad global de nuestro estudio fue sólo de 4 pacientes lo que corresponde al 1.9%.

*Ilustración 1 Distribución de los pacientes evaluados*



En la comparación de las características de pacientes con pancreatitis aguda con y sin falla Orgánica persistente, encontramos en la mayoría de las variables una tendencia, sin embargo, aquellas que son estadísticamente significativas son la mayor presencia de diabetes, puntajes de BISAP más altos, mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad en el grupo con falla orgánica persistente.



*Tabla 1 Comparación de las características de pacientes con pancreatitis aguda con y sin falla orgánica persistente (FOP)*

Variable	SIN FOP (n=184)	CON FOP (n=19)	P
Edad (años)	52.38±18.05	61.17±15.73	0.193
Genero (femenino)	(112)60.8%	(12)61.1%	0.850
Etiología (B/TG/OH/otro)	62.3%/18.5%/6.9%/12.3%	50%/33.3%/0%/16.7%	0.073
Diabetes	<u>(45)24.3%</u>	<u>(7)38.4%</u>	<u>0.04*</u>
BISAP	<u>0.792±0.0814</u>	<u>2.111±0.676</u>	<u>0.000**</u>
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)	11.8±5.68	12.53±5.14	0.315
Hct (%)	41.6±5.81	46.89±5.52	0.130
Albumina (g/dL)	3.94±0.63	3.71±0.63	0.06
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.7±4.12	27.1±3.72	0.368
Estancia Hospitalaria (días)	<u>5.21±4.03</u>	<u>13.36±10.11</u>	<u>0.001**</u>
Mortalidad	<u>(0) 0%</u>	<u>(4) 21%</u>	<u>0.000**</u>

De los 19 pacientes que desarrollaron falla orgánica persistente, podemos encontrar que en 10 de ellos la falla Orgánica fue sólo un sistema, 6 el sistema pulmonar y 4 el sistema renal. De aquellos que desarrollaron falla Orgánica de múltiples sistemas encontramos 9 pacientes. 5 con falla pulmonar-renal y 4 pacientes con falla de 3 o más sistemas.



*Tabla 2 Distribución por órganos/sistemas de la falla orgánica persistente en los pacientes con PA*

<b>Sin falla orgánica</b>		0
<b>Falla orgánica única</b>	Pulmonar	6
	Renal	4
<b>Falla orgánica múltiple</b>	Pulmonar y renal	5
	3 o mas sistemas	4

De igual forma durante la comparación de las características de pacientes con pancreatitis aguda que sobrevivieron comparado con los que no sobrevivieron, observamos una tendencia en la mayoría de las variables, sin embargo, aquellas que fueron estadísticamente significativas fueron, la etiología, la mayor presencia de diabetes, puntajes de BISAP más altos, a cuenta absoluta de leucocitos, el índice de masa corporal y los días de estancia hospitalaria.

*Tabla 3 Comparación de las características de pacientes con pancreatitis aguda sobrevivientes vs no-sobrevivientes*

Variable	Sobrevivientes (n=199)	No-sobrevivientes (n=4)	P
Edad (años)	50.84±14.88	64.5±9	0.06
Genero (femenino)	(123)61.8%	(2)50%	0.850
Etiología (B/TG/OH/otro)	62.3%/18.5%/6.9%/12.3%	50%/50%/0%/0%	0.043*
Diabetes	(54)27%	(4)100%	0.001**
BISAP	0.82±0.64	4.25	0.000**
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)	8.7±5.18	17.3±6.1	0.025*
Hct (%)	41.51±5.78	48.9±4.52	0.08
Albumina (g/dL)	3.90±0.63	3.63±0.71	0.06
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.2±4.19	31.5±3.72	0.03*
Estancia Hospitalaria (días)	6.81±5.34	18.5±4.15	0.001**

Para determinar la capacidad discriminatoria de las variables a estudiar, VPM, INL e IPL, las mediciones realizadas a las 0, 24 y 48 horas fueron comparadas en ambos grupos mediante pruebas paramétricas o no paramétricas según correspondiera a fin de determinar si existía una diferencia estadísticamente significativa. De aquellos valores encontrados como significativos se determinó mediante curvas ROC su área bajo la curva, su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y su precisión.

En las siguientes tablas encontraremos los resultados de dichas evaluaciones:



## Predicción de Severidad

*Tabla 4 Comparación del volumen plaquetario medio (VPM) en pacientes con PA sin y con FOP medida al ingreso, 24 y 48 horas desde la admisión*

Variable	SIN FOP	CON FOP	P
<b><u>VPM al ingreso (fL)</u></b>	<b><u>9.02±2.32</u></b>	<b><u>7.19±2.49</u></b>	<b><u>0.002**</u></b>
VPM a las 24 hrs (fL)	9.84±2.32	8.77±2.49	0.071
VPM a las 48 hrs (fL)	9.74±1.84	9.92±1.84	0.699

*Tabla 5 Precisión del volumen plaquetario medio al ingreso en predecir la FOP*

Variable	Valor de corte	ABC	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Precisión (%)
<u>VPM al ingreso (fL)</u>	<u>6.65</u>	<u>0.716</u>	<u>91.8</u>	<u>47.4</u>	<u>52.49</u>	<u>70</u>	<u>67.52</u>

*Tabla 6 Comparación del índice neutrófilo-linfocito en pacientes con PA sin y con FOP medida al ingreso, 24 y 48 horas desde la admisión*

Variable	SIN FOP	CON FOP	P
INL al ingreso	4.85±0.32	7.09±2.49	0.003**
INL a las 24 hrs	4.49±0.19	6.72±1.49	0.03*
INL a las 48 hrs	3.35±0.84	6.27±2.84	0.002**

*Tabla 7 Precisión del índice neutrófilo linfocito al en predecir la FOP en las primeras 24 horas*

Variable	Valor de corte	ABC	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Precisión (%)
<b>INL al ingreso</b>	<b>5.03</b>	<b>0.62</b>	<b>64.3</b>	<b>53.1</b>	<b>8.3</b>	<b>96.5</b>	<b>49.4</b>
INL a las 24 hrs	4.81	0.60	62.9	55.5	8.7	96	49.2

*Tabla 8 Comparación del índice plaqueta-linfocito en pacientes con PA sin y con FOP medida al ingreso*

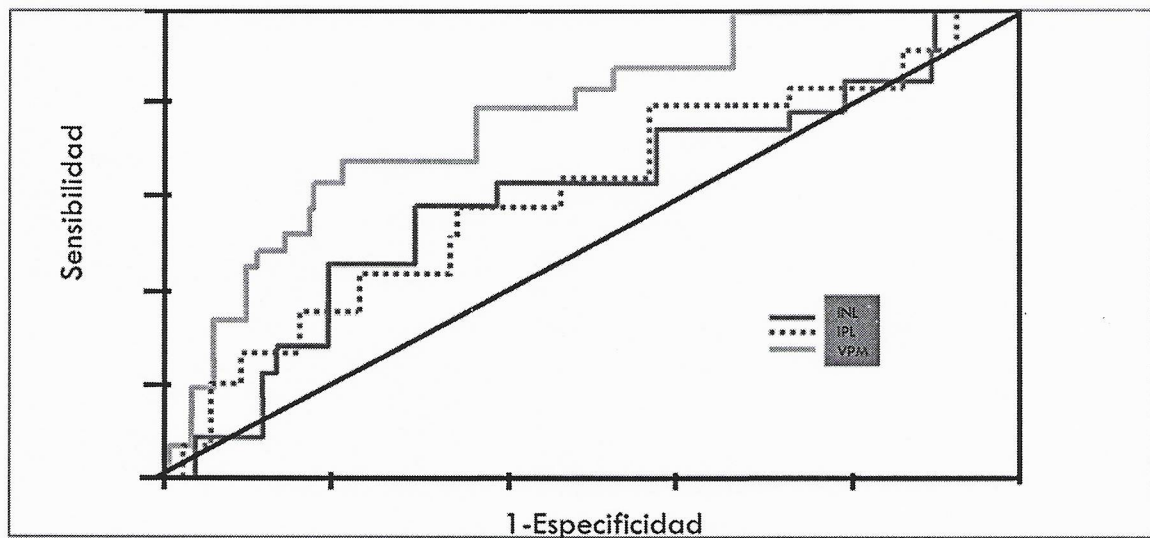
Variable	SIN FOP	CON FOP	P
IPL al ingreso	148.2 (108-193.58)	184.99 (144.98-237.87)	0.001**

*Tabla 9 Precisión del índice plaqueta linfocito al en predecir la FOP al ingreso*

Variable	Valor de corte	ABC	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Precisión (%)
<b>IPL al ingreso</b>	<b>169.285</b>	<b>0.621</b>	<b>64.3</b>	<b>61.7</b>	<b>21.17</b>	<b>91.52</b>	<b>48.6</b>



Ilustración 2 Comparación de Curvas ROC de diferentes parámetros en predecir la FOP



## Predicción de mortalidad

Tabla 10 Comparación del volumen plaquetario medio al ingreso en pacientes sobrevivientes vs no sobrevivientes

Variable	Sobrevivientes	No sobrevivientes	P
VPM al ingreso (fL)	<b>8.16±3.12</b>	<b>6.52±3.9</b>	<b>0.03*</b>

Tabla 11 Precisión del volumen plaquetario medio al ingreso en predecir mortalidad

Variable	Valor de corte	ABC	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
VPM al ingreso (fL)	5.9	0.885	92.9	32	13.8	99

*Tabla 12 Comparación del índice neutrófilo-linfocito al ingreso en pacientes sobrevivientes vs no sobrevivientes*

Variable	Sobrevivientes	No sobrevivientes	P
INL al ingreso	6.65 (4.10-10.52)	13.64±2.9	0.001**

*Tabla 13 Precisión del índice neutrófilo linfocito al ingreso en predecir mortalidad*

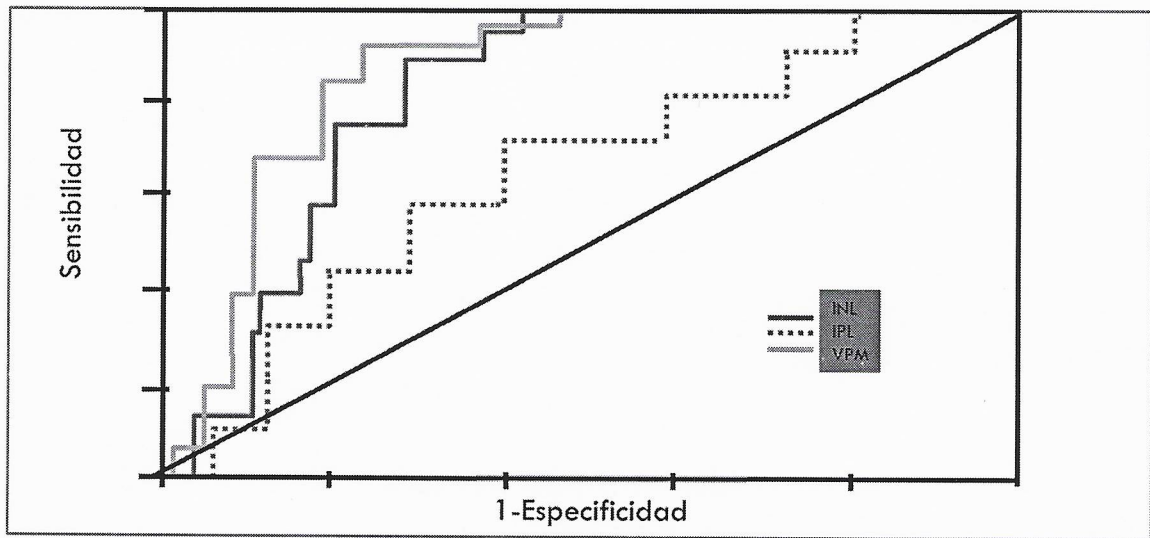
Variable	Valor de corte	ABC	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
INL al ingreso	<u>12.195</u>	<u>0.851</u>	<u>85.7</u>	<u>84.2</u>	<u>16.22</u>	<u>99.39</u>

*Tabla 14 Comparación del índice plaqueta-linfocito al ingreso en pacientes sobrevivientes vs no sobrevivientes*

Variable	Sobrevivientes	No sobrevivientes	P
IPL al ingreso	154.62 (111.63-203.56)	203.62 (154.42-250.95)	0.014*



*Ilustración 3 Comparación de Curvas ROC de diferentes parámetros en predecir la mortalidad*



Una vez estudiadas cada una de las variables de interés de nuestro estudio y determinar la capacidad discriminatoria de cada una de ellas en la predicción temprana de la severidad y la mortalidad de la pancreatitis aguda, consideramos relevante dimensionar a través de un análisis univariado y posteriormente multivariado la razón de momios (OR).

En las siguientes tablas encontramos los resultados de la regresión logística:

## Análisis univariado y multivariado

*Tabla 15 Factores pronósticos para predecir la FO persistente en pacientes con PA*

Factor	Modelo 1 (No ajustado)		Modelo 2 (Ajustado edad y género)	
	OR (IC 95%)	Valor P	OR (IC 95%)	Valor P
VPM (>6.65 vs ≤6.65)	3.3 (2 – 5.6)	<0.001	3.5 (2 – 5.9)	<0.001
INL (>5.03 vs ≤5.03)	3.7 (2.1 – 6.3)	<0.001	3.6 (2 – 6.1)	<0.001
IPL (>169.2 vs ≤169.2)	2.5 (1.5 – 4.2)	<0.001	2.55 (1.5 – 4.2)	<0.001

*Tabla 16 Factores pronósticos para predecir la mortalidad en pacientes con PA*

Factor	Modelo 1 (No ajustado)		Modelo 2 (Ajustado edad y género)	
	OR (IC 95%)	Valor P	OR (IC 95%)	Valor P
VPM (>5.9 vs ≤5.9)	4.9 (2 – 12)	<0.001	3.1 (0.9 – 7.7)	0.13
INL (>12.19 vs ≤12.19)	13.1 (5 – 34.2)	<0.001	4.7 (1.6 – 13.7)	0.04
IPL (>148.8 vs ≤148.8)	3.7 (1.6 – 8.8)	0.002	1.03 (0.4 – 42.6)	0.942

## **CAPITULO VII:**

### **DISCUSION**

Las fortalezas del presente estudio son varias; primeramente, se trata de un estudio prospectivo con una muestra con adecuado poder estadístico, además la integración de múltiples variables y la realización de un análisis multivariado con el objetivo de disminuir la presencia de otras variables de confusión.

Otra fortaleza es que todos los pacientes evaluados tenían menos de 48 horas de evolución con la pancreatitis, lo cual nos permitió observar el fenómeno fisiopatológico en sus primeras etapas, antes de que la cascada de citocinas haya ido en descenso, de forma que podamos ver en nuestras variables medidas el efecto de estas sobre los marcadores de la biometría hemática que decidimos evaluar.

Sin embargo dentro de las limitaciones encontramos que se trata de un estudio unicéntrico, por lo que antes de tratar de utilizar estos marcadores en una población distinta a la nuestra es necesario la replicación de este estudio en otros hospitales.



Dentro de los principales problemas que observamos en el análisis de nuestro estudio está el hecho de que el tamaño de muestra no fue calculado para predecir la mortalidad, además de que la ocurrencia de este evento fue muy poca, por lo cual los resultados obtenidos de las comparaciones en este aspecto deben ser tomados con cautela.

Sobre los estudios similares al nuestro encontramos también algunas limitaciones, por ejemplo, Azab et al. estudiaron por primera vez el INL a pacientes con PA en 2011. Encontraron que el INL era un mejor predictor de ingreso en la UCI o una hospitalización prolongada en PA que el recuento total de leucocitos y sugirieron un valor de corte de  $<4.7$  como predictor de un desenlace desfavorable. Sin embargo, la mortalidad hospitalaria fue extremadamente baja en ese estudio y los investigadores no evaluaron los registros de falla orgánica(11).

Suppiah et al. reveló una asociación entre el INL medida en las primeras 48 h y el riesgo de que la PA se convierta en una forma más severa. Sin embargo, ese estudio estuvo limitado por una muestra pequeña ( $n=146$ ), y los casos de PA incluidos fueron en su mayoría leves, sin complicaciones locales/sistémicas o falla orgánica(8).

Recientemente, Gulen et al. investigó la asociación entre la NLR y la mortalidad temprana y argumentó que el INL no es un factor pronóstico independiente significativo. Zhang et al. [2] demostraron que la INL elevado está asociado con la FOP, la estancia en la UCI por más de 7 días y el aumento de la mortalidad hospitalaria en una población china(6).

Lei et al. encontró que los niveles medios de VPM eran significativamente más bajos en el grupo de PAS que en el no-PAS en el día 1 después de la admisión. Además, la precisión general de VPM en la predicción de la persistencia de FO (según los criterios de Atlanta revisados de 2012) (AUC = 0.716) fue superior a la de la cuenta total de leucocitos tradicional (AUC = 0.700), LDH (AUC = 0.697) el día 1 después de la admisión , superior a la de proteína C reactiva (PCR) (AUC = 0.667) y leucocitos totales (AUC = 0.676) en el día 2 después de la admisión, y superior a la de LDH (AUC = 0.655) en el día 3 después de la admisión(1).

Varios estudios previos han explorado el VPM en PA, con resultados contradictorios. Okuturlar et al encontraron que los niveles de VPM eran significativamente más bajos en los pacientes con PA biliares y no biliares; Mimidis et al, en un estudio de 54 pacientes con PA, encontraron que los valores de VPM eran más bajos al inicio (9.1 fL) que a la remisión (9.5 fL)(12).

Sin embargo, Akbal et al. informaron que el VPM fue significativamente mayor en el ingreso en pacientes con pancreatitis edematosa aguda ( $8,6 \pm 1,4$  fL) que en los controles ( $7,6 \pm 0,7$  fL) ( $P < 0,005$ )(7).

Jing et al. Revelaron en su estudio que los niveles séricos de MPV fueron más bajos en los pacientes con PA que en los controles durante la primera semana después del ingreso. Además, los niveles de VPM fueron más altos después del tratamiento, de acuerdo, lo cual concuerda con los resultados descritos por Okuturlar et al y Mimidis et al, pero en conflicto con los resultados descritos por Akbal et al(1).

Solo dos informes han explorado el papel del MPV en la gravedad de PA. Beyazit et al informaron que, según el mGPS, la precisión general de MPV para identificar PA severa fue de 72.7% con una sensibilidad, especificidad, VPN y VPP de 70.6%, 73.9%, 81.9% y 60.0%, respectivamente ( $AUC = 0.762$ )(7).



## **CAPITULO VIII:**

### **CONCLUSIONES**

En nuestro estudio encontramos que el INL tuvo el valor predictivo negativo más alto para predecir falla orgánica persistente. Todos los indicadores estudiados (VPM, INL e IPL) demostraron ser buenos predictores de falla orgánica persistente en la pancreatitis aguda en el análisis multivariado. Solo el INL demostró ser predictor de mortalidad en el análisis multivariado, probablemente debido a la baja ocurrencia de ese evento.

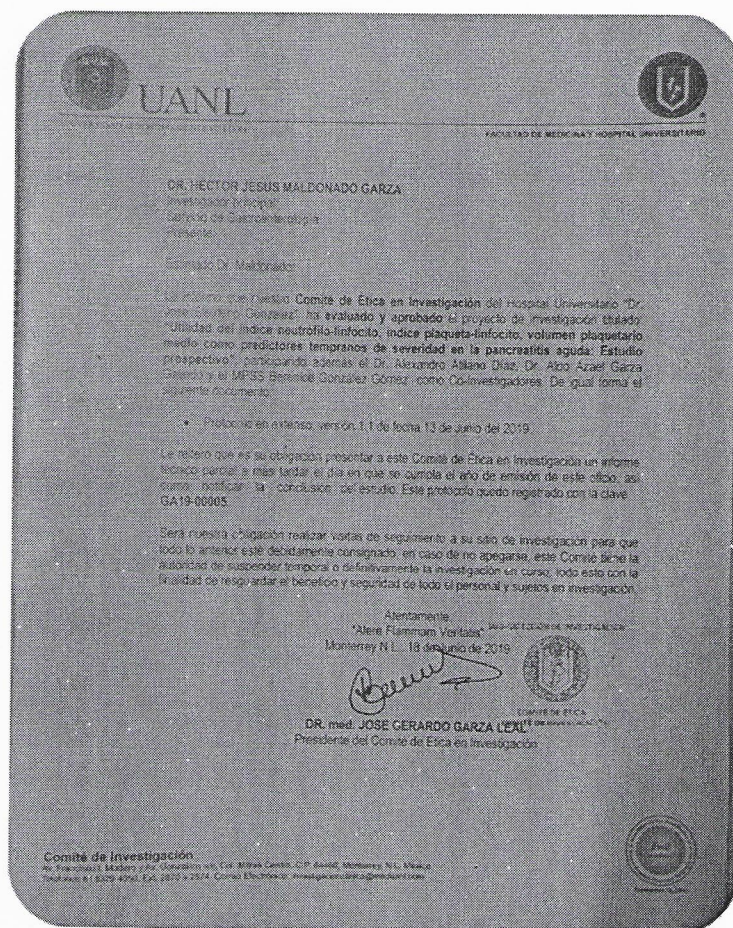
Sería importante en el futuro evaluar el desempeño de uno o varios de estos indicadores agregados a las escalas pronósticas ya existentes en pancreatitis aguda, ya que eso podría tener incrementar a la precisión de estas en determinar de manera temprana aquellos pacientes con una mayor liberación de citocinas y que por tanto están en riesgo de desarrollar falla orgánica y muerte.

Esto es debido a qué como observamos en este estudio nuestros indicadores estudiados parecen verse influenciados de manera intensa y temprana por los

fenómenos fisiopatológicos que suceden en las primeras horas de la pancreatitis.

## CAPITULO IX

### ANEXOS



## CAPITULO X:

### BIBLIOGRAFIA

1. Lei J-J, Zhou L, Liu Q, Xiong C, Xu C-F. Can mean platelet volume play a role in evaluating the severity of acute pancreatitis? *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017;23(13):2404.
2. Li Y, Zhao Y, Feng L, Guo R. Comparison of the prognostic values of inflammation markers in patients with acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(3):1–8.
3. Cho SK, Jung S, Lee KJ, Kim JW. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio can predict the severity of gallstone pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):1–6.
4. O'Connell RM, Boland MR, O'Driscoll J, Salih A, Arumugasamy M, Walsh TN, et al. Red cell distribution width and neutrophil to lymphocyte ratio as predictors of outcomes in acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Int J Surg* [Internet]. 2018;55:124–7.
5. Ayse Kefeli SB. Platelet Number and Indexes during Acute Pancreatitis. 2014;4(December):67–9.
6. Gülen<sup>1</sup> B, , Ertan Sonmez<sup>1</sup> , Serpil Yaylaci<sup>2</sup> , Mustafa Serinken<sup>3</sup> , Cenker Eken<sup>4</sup> , Ali Dur<sup>1</sup> FTT, Söğüt<sup>1</sup> Ö. Effect of harmless acute pancreatitis score, red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the mortality of patients with nontraumatic acute pancreatitis at the emergency department Bedia. *World J Emerg Med* [Internet]. 2015;6(1):54–9.
7. Beyazit Y, Sayilir A, Torun S, Suvak B, Yesil Y, Purnak T, et al. Mean platelet volume as an indicator of disease severity in patients with acute pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* [Internet]. 2012;36(2):162–8.



8. Suppiah A, Malde D, Arab T, Hamed M, Allgar V, Smith AM, et al. The Prognostic Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) in Acute Pancreatitis: Identification of an Optimal NLR. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(4):675–81.
9. Ilhan M, Ilhan G, G??k AFK, Bademler S, Verit Atmaca F, Ertekin C. Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width-platelet ratio as early predictor of acute pancreatitis in pregnancy. *J Matern Neonatal Med*. 2016;29(9):1476–80.
10. Jeon TJ, Park JY. Clinical significance of the neutrophil-lymphocyte ratio as an early predictive marker for adverse outcomes in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(21):3883–9.
11. Han C, Zeng J, Lin R, Liu J, Qian W, Ding Z, et al. The utility of neutrophil to lymphocyte ratio and fluid sequestration as an early predictor of severe acute pancreatitis. *Sci Rep [Internet]*. 2017;7(1):1–8.
12. Okuturlar Y, Soylu A, Dogan H, Cakmak S, Utku IK, Oztosun B, et al. Mean platelet volume in patients with biliary and non-biliary acute pancreatitis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(2):2051–6.

## **CAPITULO XI**

### **RESUMEN AUTOBIOGRAFICO**

Alexandro Atilano Díaz

Candidato para el grado de subespecialista en Gastroenterología y  
Endoscopia Digestiva

**Tesis:** UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO, ÍNDICE PLAQUETA-LINFOCITO, VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO PREDICTORES TEMPRANOS DE SEVERIDAD EN LA PANCREATITIS AGUDA: ESTUDIO PROSPECTIVO

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Datos Personales: Nacido en la delegación Álvaro Obregón, Ciudad de México el 2 de noviembre de 1988, hijo de Rogelio Atilano de la Torre y María de los Ángeles Diaz Sánchez.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León obteniendo el grado de Médico Cirujano y Partero en el 2012.

Experiencia Profesional: Residente de Tercer Año (3-3) de la subespecialidad de Gastroenterología en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Graduado en la especialidad de Medicina Interna por la misma institución.

Distinciones: Jefe de Residentes de la Especialidad de Medicina Interna en el periodo Marzo 2017- Febrero 2018